

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Sirosis hati adalah stadium lanjut dari fibrosis hati yang secara histologis didefinisikan sebagai keberadaan nodul regeneratif yang dikelilingi oleh fibrosis luas (jaringan parut hati) (Jimenez *et al.*, 2018). Sirosis hati menyebabkan cedera difus pada hati yang ditandai oleh fibrosis dan konversi arsitektur hati normal menjadi nodul abnormal secara struktural yang menghasilkan peningkatan tekanan darah portal karena perubahan fibrotik dalam sinusoid hepatic, perubahan kadar mediator vasodilator dan vasokonstriktor, serta peningkatan aliran darah ke pembuluh darah splanknik. Hasil akhirnya adalah penghancuran hepatosit dan pengantiannya oleh jaringan fibrosa (Dipiro *et al.*, 2015).

Penyebab utama sirosis di Negara maju adalah infeksi virus hepatitis C, penyalahgunaan alkohol dan penyakit hepar non-alkohol (Tsochatzis *et al.*, 2014). Di Indonesia penyebab utama sirosis hepatis adalah Hepatitis B (40%-50%) dan Hepatitis C (30%-40%) (Lovena *et al.*, 2017). Penyebab utama komplikasi dan kematian pada orang dengan sirosis hati adalah karena perkembangan hipertensi portal yang signifikan secara klinis (gradien tekanan vena hepatic di timur 10 mmHg) (de Franchis, 2015). Negara Amerika Serikat mempunyai prevalensi transplantasi hati sekitar 10% -15%, dari transplantasi hati dilakukan adalah untuk pasien dengan sirosis akibat alkohol dan infeksi HCV (Ather *et al.*, 2014).

Prevalensi sirosis menempati urutan ke-14 penyebab tersering kematian pada orang dewasa di dunia (Lovena *et al.*, 2017). Sirosis hati meningkatkan angka morbiditas dan mortalitas di negara-negara maju. Keseluruhan mortalitas sirosis di dunia diperkirakan 1.030.000 penduduk per tahun. Sirosis hati merupakan penyebab keempat mortalitas di Eropa Tengah, 170.000 penduduk per tahun di Eropa, dan 33.539 penduduk per tahun di Amerika (Tsochatzis *et al.*, 2014). *National Center for Health Statistics* (NCHS) dan *Centers for Disease Control* (CDC) memperkirakan bahwa pada tahun 2009 penyakit hati kronis dan sirosis mewakili penyebab kematian ke-12 secara keseluruhan dan penyebab kematian ke lima untuk pasien berusia 45 hingga 54 tahun (Scaglione *et al.*, 2015). Pada

2010, sirosis hati diperkirakan 2% penyebab dari semua kematian global, yang setara dengan satu juta kematian (Jimenez *et al.*, 2018). Asia Tenggara, lebih dari 70% penduduknya terinfeksi Virus Hepatitis B dan sekitar 20% akan berkembang menjadi Sirosis hati (Sinurat & Purba, 2018). Menurut laporan rumah sakit umum pemerintah di Indonesia, rata-rata prevalensi sirosis hepatis adalah 3,5% dari seluruh pasien yang dirawat di bangsal Penyakit Dalam (Lovenia *et al.*, 2017). Adapun perbandingan prevalensi sirosis pada laki-laki dan perempuan sekitar 2,1 : 1 dengan usia rata-rata 44 tahun (Patasik *et al.*, 2015)

Penderita sirosis beresiko tinggi mengalami komplikasi hipertensi portal, asites, varises esofagus, *spontaneous bacterial peritonitis* (SBP), sindrom hepatorenal, dan ensefalopati hepatis. Hipertensi portal merupakan komplikasi utama dari sirosis hati (Iwakiri, 2014; Flamm, 2018). Peningkatan tekanan portal di atas ambang batas (≥ 10 mmHg) dan sirkulasi kadar nitrit oksida menyebabkan terjadi vasodilatasi. Sistem neurohormonal akan teraktivasi serta terjadi retensi natrium di ginjal. Karena tekanan hidrostatik meningkat dalam sistem vena portal, cairan akan tertahan di rongga peritoneum menjadi asites. Asites mengakibatkan rentan akan pertumbuhan organisme tertentu secara berlebihan di dalam usus. Mikroba di usus kemudian melakukan translokasi ke kelenjar getah bening mesenterika, mengakibatkan bakteremia dan rentan terjadi kolonisasi pada cairan asites (Runyon, 2016). Ketika sistem imun terganggu misalnya protein rendah pada asites, ada infeksi lain, dan penyakit hati lanjut, maka dapat berkembang menjadi *Spontaneous bacterial peritonitis* (SBP) (Gonzalez & Kamath, 2016).

Spontaneous bacterial peritonitis (SBP) lebih dari 95% terjadi akibat translokasi bakteri (Bruns T *et al.*, 2015). *Escherichia coli*, non-enterococcal streptococci dan *Klebsiella* menyebabkan sebagian besar episode SBP (Arroyo dan Fernandes, 2017). Diagnosis *Spontaneous Bacterial Peritonitis* (SBP) dilakukan berdasarkan hitung sel polimorfonuklear (PMN) ≥ 250 sel/mm³ atau kultur dari cairan asites yang menunjukkan hasil yang positif ada bakteri (Gurusamy *et al.*, 2018). Perdarahan gastrointestinal sementara berhubungan dengan perkembangan bakteremia spontan dan SBP. Pencegahan infeksi dengan penggunaan antibiotik meningkatkan kelangsungan hidup (Arroyo dan Fernandes, 2017).

Studi penelitian *World Journal of Medical Sciences* menyebutkan usia pasien Sirosis hepatis disertai SBP berkisar dari 51 tahun hingga 65 tahun (rata-rata $58,67 \pm 6,8$). Jumlah laki-laki (66,7%) secara signifikan lebih tinggi daripada perempuan (33,3%) . Mengenai manifestasi klinis yang diteliti pasien, temuan klinis yang paling umum adalah nyeri perut (73,3%) ini bertepatan dengan Webster *et al.* yang menyatakan bahwa tanda klinis paling signifikan untuk SBP adalah nyeri tekanan perut. Mengenai organisme yang diisolasi, dari 60 pasien untuk *escherichia coli* didapatkan pada 36 pasien (60%), *staphylococcus* koagulase negatif pada 7 pasien (11,7%), *citrobacter* pada 7 pasien (11,7%), *Klebsiella* pada 4 pasien (6,7%) *proteus* pada 2 pasien (3,3%), *enterococci* pada 2 pasien (3.3%) dan *staphylococcus* koagulase positif pada 2 pasien (3,3%) (Zakria *et al.*, 2016).

Sebagian besar episode SBP diperkirakan dihasilkan dari kation bakteri gram negatif enterik, profilaksis ideal agen harus aman, terjangkau dan efektif dalam mengurangi jumlah organisme ini dari usus sambil melestarikan flora pelindung anaerob (Angeli *et al.*, 2018). Pengobatan SBP dapat diberikan antibiotik seperti golongan sefalosporin, quinolon dan penisilin (Fernandez *et al.*, 2016). Sefalosporin dianggap sebagai terapi antibiotik pertama pada SBP (Piano *et al.*, 2016). Sefalosporin merupakan bagian dari beta-laktam dan mekanisme kerjanya mengganggu sintesis dinding bakteri. Lima generasi sefalosporin yaitu, generasi pertama (contoh: cefalexin, cefazolin, cefalotin) mencakup sebagian besar bakteri gram positif; generasi kedua (contoh: cefaclor, cefuroxime, dan cefotetan) memiliki lebih sedikit aktivitas untuk aktivitas gram positif tetapi lebih besar untuk gram negatif daripada generasi pertama; generasi ketiga (contoh: cefotaxime, ceftriaxone, cefixime) sebagian besar bekerja melawan bakteri gram negatif; generasi keempat dan kelima sefalosporin (contoh: ceftaroline, ceftolozane) dianggap sebagai antibiotik spektrum luas yang bertindak melawan bakteri gram negatif dan gram positif serta memiliki aktivitas antipseudomonal (Jimenez *et al.*, 2018).

Generasi ketiga sefalosporin dipercaya sebagai antibiotik spektrum luas dengan kemampuan melawan bakteri gram negatif penyebab SBP menjadi agen pilihan untuk pengobatan SBP dan keunggulannya dalam uji coba terkontrol

secara acak dan profil efek samping yang jarang dengan resiko nefrotoksisitas minimal dibandingkan dengan antibiotik lain (Dever & Sheikh, 2015). Berdasarkan pedoman dari *American Association for the Study of Liver Diseases* (AASLD), Sefalosporin generasi ketiga yang serupa tampaknya menjadi terapi pilihan untuk pasien dengan SBP karena mencakup 95% flora penyebab paling umum yaitu *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* dan *Streptococcus pneumoniae* (Shi *et al.*, 2017). Lamanya terapi antibiotic untuk SBP yaitu minimal 5 hari (Jenifer & Michael, 2014). Sefalosporin generasi ketiga sebagai agen utama adalah seftriakson dan sefotaksim (Dipiro *et al.*, 2015).

Penelitian dilakukan oleh *Tropical Medicine & Infectious Diseases department* dan *Microbiology department Faculty of Medicine, Tanta University* pada 100 pasien dengan sirosis hati dan SBP yang dirawat di Rumah sakit Universitas Tanta selama satu minggu yang diambil data selama periode dari Januari hingga Desember 2014 . Para pasien secara acak ditugaskan untuk menerima sefotaksim (2 x 2g) IV selama 24 jam pada kelompok 1 dan ceftriaxone (1 x 2g) IV setiap 24 jam pada kelompok 2. Sampel cairan asites mereka di diperiksa ulang setelah 48 jam dan setelah 5 hari untuk menilai respon terhadap sefalosporin generasi ketiga. Pada penilaian respon terhadap generasi ketiga sefalosporin setelah 48 jam, 65% pasien memiliki respons memuaskan (menurun 25% setidaknya dalam hitungan polimorfonuklear) sementara 35% tidak mencapai respons yang memuaskan dan dialihkan ke antibiotik lain. Setelah 5 hari, hanya 46/65 dari responden awal mencapai respons lengkap. Ceftriaxone memiliki tingkat respons yang lebih tinggi daripada Sefotaksim. Namun, perbedaan ini tidak signifikan. Dari hasil penelitian, ada penurunan dramatis dalam tingkat respons SBP untuk generasi ketiga sefalosporin. Penurunan respons yang ditandai ini harus diperhatikan dengan cermat itu menyarankan untuk mempertimbangkan kembali pedoman saat ini untuk terapi empiris di SBP (Elsalam *et al.*, 2016).

Berdasarkan uraian diatas, dirasa perlu untuk melakukan penelitian tentang pola penggunaan obat antibiotik golongan sefalosporin di Rumah Sakit Umum Daerah Sidoarjo. Hal ini dilakukan untuk menunjang pengobatan yang rasional dan optimal terhadap pasien sirosis hati dengan SBP. Penelitian ini diharapkan

mampu meningkatkan kualitas pelayanan kefarmasian di Rumah Sakit Umum Daerah Sidoarjo yang merupakan rumah sakit umum daerah terakreditasi milik pemerintah di Sidoarjo Jawa Timur.

1.2 Rumusan Masalah

Bagaimana pola penggunaan antibiotik golongan sefalosporin pada pasien sirosis hati dengan SBP di Rumah Sakit Umum Daerah Sidoarjo?

1.3 Tujuan Penelitian

Mengetahui pola penggunaan antibiotik golongan Sefalosporin terkait dosis , rute, frekuensi, dan lama pemberian pada pasien sirosis hati dengan SBP.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Bagi Peneliti

1. Mengetahui penatalaksanaan terapi farmakologi pasien sirosis hati dengan SBP sehingga farmasis dapat memberikan asuhan kefarmasian dan bekerjasama dengan profesi kesehatan lain.
2. Melalui penelitian ini, hasilnya dapat menjadi sumber informasi kepada para praktisi kesehatan dan masyarakat umum serta dapat digunakan sebagai acuan untuk melakukan penelitian lanjutan dengan variable yang berbeda.

1.4.2 Bagi Rumah Sakit

1. Sebagai bahan pertimbangan dalam merekomendasikan penggunaan obat baik bagi klinisi maupun farmasis terutama pada pelayanan farmasi klinik.
2. Sebagai bahan masukan bagi komite medik farmasi dan terapi dalam merekomendasikan penggunaan obat di Rumah Sakit Umum Daerah Sidoarjo.